

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° d publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 693 108**

②1 N° d'enregistrement national :

**92 06954**

⑤1 Int Cl<sup>5</sup> : A 61 L 17/00

⑫

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②2 Date de dépôt : 10.06.92.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 07.01.94 Bulletin 94/01.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été  
établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *HEXABIO (S.A.) — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : *Poustis Joël.*

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : *Muller René.*

⑤4 Matériau chirurgical résorbable en particulier fil de suture résorbable.

⑤7 L'invention concerne un matériau chirurgical résorba-  
ble notamment un fil de suture, formé d'au moins un fil de  
cellulose régénérée sur lequel sont fixées des enzymes su-  
ceptibles de le dégrader dans les conditions de milieu du  
corps humain ou animal.

**FR 2 693 108 - A1**



les tissus. Cependant sa rigidité leur confère une maniabilité inférieure à celle des fils tressés. La résorption par hydrolyse est plus lente que pour les fils tressés à base d'acide polylactique et polyglucolique.

5 On connaît encore d'autres monofilaments synthétiques résorbables, notamment ceux à base d'un acide polyglycolique modifié ou polygluconate.

Ces fils synthétiques qui présentent des qualités techniques et mécaniques supérieures à celles du catgut, telles que solidité à la rupture, souplesse, tenue de noeud, régularité, peuvent encore cependant provoquer des réactions inflammatoires. En outre, leurs produits de décomposition peuvent être difficilement éliminés par les  
10 cellules, le sang et les reins.

Un autre inconvénient de ces fils synthétiques et qu'à chaque famille de types de fils correspond généralement une durée de résorption donnée, c'est à dire que pour chaque intervention différente il faut utiliser un fil de comportement et de manipulation différents.

15 L'invention obvie aux inconvénients cités. Elle propose un nouveau matériau résorbable notamment sous forme d'au moins un fil résorbable à base de cellulose régénérée.

Le matériau résorbable selon l'invention, notamment en forme de fil est un matériau à base de cellulose régénérée obtenue selon le procédé viscose ou tout autre  
20 procédé de synthèse de la cellulose régénérée, matériau sur lequel sont fixées des enzymes susceptibles de le dégrader dans des conditions de milieu et de durée déterminées, en particulier dans les conditions de milieu du corps humain ou animal.

Sous un des aspects de l'invention, le fil à base de cellulose régénérée, est un fil sur lequel est fixé des cellulases. Ces cellulases peuvent être de plusieurs types  
25 selon leurs activités enzymatiques : les endoglucanases (activité  $C_x$  (CMC), les exoglucanases (activité  $C_1$  (AVICEL) ), les  $\beta$ -glucosidases. Ces enzymes sont susceptibles d'hydrolyser la cellulose avec une vitesse d'autant plus grande que les deux activités  $C_x$  et  $C_1$  ou les trois activités ci-dessus sont présentes.

Cette vitesse de dégradation du fil de cellulose régénérée est aussi fonction de  
30 la concentration enzymatique utilisée lors du traitement du fil afin d'y fixer les enzymes.

Cette vitesse de dégradation dépend aussi du choix de l'enzyme et de son activité en fonction du pH du milieu.

Ainsi par la sélection de la cellulase en fonction de ses activités, notamment  
35 selon ses activités liées au pH, et par la concentration enzymatique utilisée pour l'adsorption des enzymes sur le fil, on peut aussi préparer des fils résorbables dont la durée de résorption est modulable.

exemple, l'addition de composés diminuant la solubilité de l'enzyme dans la phase aqueuse favorise son adsorption.

5 Un accroissement de la température se traduit par deux phénomènes qui vont influencer l'adsorption de l'enzyme : une augmentation de la diffusion qui entraîne une vitesse d'adsorption plus grande, un déploiement partiel de la structure dimensionnelle de la molécule enzymatique : ce changement de configuration favorise l'établissement des interactions enzymes support :

10 Après adsorption des enzymes par les fils de cellulose régénérée, les fils porteurs d'enzymes sont séchés, de préférence par lyophilisation afin de ne pas dégrader les activités des enzymes.

Les fils séchés sont ensuite stérilisés de manière avantageuse en étant soumis à une irradiation par rayons  $\gamma$ .

Pour que le fil selon l'invention soit résorbable, il faut qu'avant son implantation les enzymes restent fixées sur le fil et qu'elles conservent leurs activités.

15 On a observé selon l'invention que le maintien des enzymes sur le fil dépendait des conditions d'adsorption et que pour une même enzyme, ce maintien dépend du pH et de la température du milieu de l'adsorption.

En fait, pour chaque type d'enzyme, il existe des conditions d'adsorption optimales qui permettent d'adsorber la plus grande quantité d'enzymes stables.

20 Ainsi dans le cas de l'utilisation d'une préparation enzymatique de cellulase contenant environ 30 à 40 % en poids d'endoglucanases, 50 à 60 % en poids d'exoglucanases et 1 % en poids de  $\beta$ -glucosidases, les conditions d'une bonne adsorption sont une température comprise entre 0 et 10°C et un pH compris entre 4 et 6, l'adsorption optimale s'opérant à une température de 4°C environ et à un pH de 5.

25 Les dimensions du fil de suture selon l'invention peuvent être très variables : le diamètre pouvant être compris notamment entre 20  $\mu\text{m}$  et 100  $\mu\text{m}$ , selon l'application envisagée.

30 Le matériau chirurgical résorbable selon l'invention peut se présenter sous la forme d'un monofil ou en variante sous la forme d'un fil formé de plusieurs monofils tressés. Le matériau peut aussi se présenter sous une forme différente obtenue à partir de fils enchevêtrés ou tissés pour constituer une compresse par exemple.

35 Le matériau résorbable selon l'invention peut en outre posséder une coloration particulière qui a pour objet de faciliter l'usage de ce fil lors des interventions cliniques par le fait qu'il est plus facilement repérable. Cependant, une des particularités de cette coloration est qu'elle ne doit pas laisser de traces lorsque le fil est totalement résorbé.

concentration en préparation enzymatique de  $10^{-2}$  litre de Liftase A40 par litre de solution.

Exemple 10 à 12

5 On opère comme dans les exemples 7 à 9, sauf que la concentration est de  $4.10^{-2}$  litre d'enzymes par litre de solution.

Les fils préparés selon les exemples 1 à 12 sont soumis à des essais de résistance mécanique suivant le protocole décrit dans la monographie de la Commission Européenne de Pharmacopée relative aux fils résorbables synthétiques.

10 : Des essais de résistance aux noeuds sont effectués dans les conditions suivantes :

- matériel utilisé : machine à traction ADAMEL LHOMARGY, modèle DY 15,

- vitesse de la traverse mobile : 250 mm/min
- 15 • longueur initiale des fils comprise entre 12 et 20 cm
- un noeud simple est effectué au milieu de chaque fil

Les paramètres mesurés sont la contrainte à la rupture ( $\sigma_r$ ) et l'allongement à la rupture ( $\varepsilon_r$ ) .

20 Les valeurs  $\sigma_r$  et  $\varepsilon_r$  obtenues pour les fils selon les exemples après traitement enzymatique sont identiques à celles obtenues avant ledit traitement. Les valeurs  $\sigma_r$  sont respectivement de 15,4 GPa, 5,6 GPa et 5,0 GPa pour les fils de 42  $\mu$ m, 78  $\mu$ m et 98  $\mu$ m de diamètre, et les valeurs  $\varepsilon_r$  sont respectivement de 14 %, 30 % et 30,5 %. A titre de comparaison, les valeurs  $\sigma_r$  et  $\varepsilon_r$  pour un fil Vicryl<sup>R</sup> sont de 7,65 GPa et 14 %.

25 Le traitement des fils par les enzymes dans les conditions de l'invention, n'affecte donc pas leurs propriétés mécaniques.

Pour mesurer la cinétique de dégradation des fils dans des conditions proches de celles trouvées dans l'organisme, des fils obtenus selon les exemples 1 à 12 sont placés dans une solution tampon à pH 4,5, formée de 650 ml d'acide acétique 0,1 N et 350 ml d'acétate de sodium 0,1 N par litre de solution.

30 D'autres fils obtenus selon les exemples 1 à 12 sont placés dans une solution tampon à pH 7,4 formée de 393 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 N et 250 ml de phosphate monopotassique 0,2 N.

35 Ces deux solutions tampons présentent des conditions proches de celles de l'organisme : les muscles possédant un pH de 4,5 et le sang un pH de 7,4.

On détermine la dégradation des fils par le dosage des sucres réducteurs par le DNS (acide 3,5-dinitrosalicylique). L'hydrolyse de la cellulose produisant des sucres réducteurs (cellobiose et glucose), l'apparition de ces sucres au cours de la dégradation reflète l'activité des enzymes.

5

## REVENDICATIONS

1. Matériau chirurgical résorbable, caractérisé en ce qu'il est formé d'au moins un fil de cellule régénérée sur lequel sont fixées des enzymes susceptibles de le dégrader dans les conditions de milieu du corps humain ou animal.

10 2. Matériau chirurgical résorbable selon la revendication 1, caractérisé en ce que les enzymes sont des cellulases.

3. Matériau chirurgical résorbable selon une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce qu'il possède une  
15 coloration particulière qui ne laissera pas de traces dans le milieu environnant lorsque la résorbabilité du fil sera réalisé.

4. Matériau chirurgical résorbable selon une des revendications 1 et 3, caractérisé en ce qu'il présente une  
20 durée de résorption modulable selon le type et la quantité d'enzymes initialement fixés.

5. Application du matériau chirurgical selon une des revendications 1 à 4, en tant que fil de suture.

6. Procédé de fabrication d'un matériau chirurgical  
25 résorbable à base d'au moins un fil de cellulose, caractérisé en ce qu'on prépare un fil de cellulose régénérée par le procédé viscose, on soumet le fil à un traitement à l'aide d'une composition enzymatique en vue d'une adsorption des enzymes par le fil, on sèche le fil et  
30 on le stérilise.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'adsorption est réalisée à une température comprise entre 0 et 10°C et à un pH compris entre 4 et 6.

8. Procédé selon une des revendications 6 à 7,  
35 caractérisé en ce qu'on sèche le fil par lyophilisation.

9. Procédé selon une des revendications 6 à 8, caractérisé en ce qu'on stérilise le fil par un traitement aux rayons  $\gamma$ .

Surgical material résorbable in particular suture résorbable

The invention relates to a surgical material résorbable in particular a length of suture, formed of at least a regenerated cellulose wire on which are fixed enzymes susceptible to degrading under the conditions of the medium of the human or animal body.